

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Ataluren

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. April 2015
von 14.22 Uhr bis 15.52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **PTC Therapeutics Germany GmbH:**

Herr Dr. Peltz

Herr Dr. Hofmann

Herr Dr. Schnorpfeil

Herr Dr. Schopen

Angemeldete **Dolmetscher:**

Frau Chisholm

Herr Bentürk

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Angemeldete Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Freiburg:**

Herr Prof. Dr. Kirschner

Beginn der Anhörung: 14.22 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung für Translarna. Wir haben es hier mit einem Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein Orphan Drug zu tun. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist selbstverständlich das von Ihnen vorgelegte Dossier und die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 2. März 2015. Wir werden uns heute aus meiner Sicht schwerpunktmäßig mit der Fragestellung der Patientenrelevanz der gemessenen Unterschiede der 6-Minuten-Gehstrecke zu beschäftigen haben. Dann müssen wir noch einige Fragestellungen zur Kostenberechnung beantworten. Hier geht es um die Frage, ob und in welchem Umfang das Untergewicht der Patienten berücksichtigt werden muss. Wir müssen uns auch mit der Frage der Gültigkeit und Begründung der nachträglich, das heißt post hoc, durchgeführten Analysen für die Teilpopulation beschäftigen. Diese Liste der Fragestellungen und diskussionswürdigen Punkte ist selbstverständlich nicht abschließend, sondern wir können auch alles andere, was aus Ihrer Sicht hier erörtert werden muss, heute Nachmittag besprechen.

Stellungnahmen haben abgegeben PTC Therapeutics International Limited, Herr Professor Dr. Scharra vom Universitätsklinikum Essen und Herr Professor Dr. Kirschner vom Universitätsklinikum Freiburg sowie der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung Herrn Dr. Peltz, Herrn Dr. Hofmann, Herrn Dr. Schnorpfeil und Herrn Dr. Schopen von PTC, die beiden Dolmetscher Frau Chisholm und Herrn Bentürk, Herrn Dr. Werner und Herrn Dr. Rasch vom vfa sowie Herrn Professor Dr. Kirschner. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Zum Ablauf der heutigen Anhörung: Wir führen Wortprotokoll. Wir werden mit Blick auf die Dolmetscher alle etwas langsamer reden und die Fragen so stellen, dass das vernünftig übersetzt werden kann, damit wir hier auch in eine vernünftige Diskussion eintreten können. Ich muss Sie wegen des Wortprotokolls ganz herzlich bitten, vor jeder Wortmeldung Ihren Namen, entsendendes Unternehmen oder Institution zu nennen. Mein Vorschlag wäre, jetzt zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zu geben, die wesentlichen Punkte der Stellungnahme zur Dossierbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss vorzutragen, damit wir eine Basis für eine Frage-und-Antwort-Runde und eine Diskussionsrunde haben. Wer möchte beginnen? – Herr Schopen, bitte schön.

Herr Dr. Schopen (PTC): Vielen Dank für die Gelegenheit, hier vorsprechen zu dürfen. Mein Name ist Guido Schopen, ich bin Geschäftsführer von PTC Therapeutics in Deutschland, bin auch für die Schweiz und für Österreich verantwortlich. Ich glaube, die weitere Vorstellung der Herrschaften erübrigt sich. Das haben Sie dankenswerterweise schon gemacht.

Was wir heute tun möchten, ist, im Eingangsstatement die Punkte aus unserer Sicht fokussiert darzustellen, die zuletzt in der Diskussion waren. Wir wollen dabei zwei Schwerpunkte setzen. Das eine ist das Thema Innovation des zugrundeliegenden Wirkmechanismus. Da werde ich gleich das Wort, wenn es recht ist, an den CEO und Gründer unseres Unternehmens, Stuart Peltz, übergeben. Das Zweite – Sie haben es schon angedeutet – ist: Wir müssen über die klinische Relevanz reden, was die Endpunkte, was die Robustheit des zugrundeliegenden statistischen Protokolls angeht. Dazu haben wir in unserer Stellungnahme, die wir vor etwa einer Woche eingereicht haben, ein paar Nach-

untersuchungen gemacht. Die würden wir Ihnen gerne kondensiert noch einmal darstellen. Das werden die beiden Herren zu meiner Rechten machen, Herr Schnorpfel und Herr Hofmann.

Mit diesen einleitenden Eingangsworten würde ich gern an Herrn Dr. Peltz übergeben, der kurz den Hintergrund des Wirkmechanismus und der zugrundeliegenden therapeutischen Innovation aus Sicht des Unternehmensgründers darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Peltz.

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsektivübersetzung): Ich bin seit 17 Jahren in dem Unternehmen, ich bin Gründer und Vorstandsvorsitzender. Wir haben 230 Mitarbeiter, die sich mit der Entwicklung, Erforschung und Produktion von Translarna wie auch mit anderen Methoden und neuen Präparaten, die wir in der Entwicklung haben, befassen. Das Ganze basiert im Grunde genommen auf der Tatsache, dass wir sehr lange Entwicklungszeiten in diesem Bereich gehabt haben. Wir konzentrieren uns hier auf seltene, vernachlässigte Krankheiten. Bei Translarna geht es um etwas, was ich begonnen habe zu erforschen, als ich selber noch Medizinprofessor an der Universität war. Es basiert auf der Arbeit an Mutationen. Die Mutation, die wir hier haben, ist eine Mutation im Proteinbereich. Bei Nonsense-Mutationen geht es um etwas, das in der DNA vorkommt, zur RNA wird und eigentlich eine Art Blaupause für die Proteinentwicklung ist. Bei einer Nonsense-Mutation handelt es sich im Grunde genommen um eine Art von Unterbrechung mitten in einem Satz, dass man also nicht mehr den tatsächlichen Sinngehalt verstehen kann. Bei einer Nonsense-Mutation wird die Proteinproduktion praktisch angehalten. Das führt dazu, dass im Körper dieses Protein nicht mehr so, wie es normalerweise vorkommen sollte, produziert wird. Das ist eine relativ normale Art und Weise, wie ein Patient eine genetische Erkrankung bekommen kann.

Bei fast jeder genetischen Erkrankung haben etwa 10 bis 15 Prozent aller Patienten eine so genannte Nonsense-Mutation. Seit etwa 20 Jahren studiere ich genau diese Mechanismen. So konnten wir im Grunde genommen ein oral verfügbares Molekül identifizieren, das eigentlich erst durch diese Nonsense-Mutation entstand. Wir haben dann das Ribosom durch einen Eiweißstrang genau verfolgt. Das hat uns dann in die Lage versetzt, das entsprechende Protein zu entwickeln. Es ist praktisch wie eine kleine Molekülproteinerersetzung. Es ist also, was innovatives Verhalten betrifft, durchaus innovativ, weil es chemisch gesehen eine Einheit ist, die neu ist, auch ein neuer Mechanismus ist und auch in einen ganz neuen therapeutischen Bezug gesetzt wird.

Wie Sie wissen, ist Translarna bereits als eine Behandlungsmethode für DMD, wenn die Patienten, die daran leiden, diese Erkrankung als Folge einer Nonsense-Mutation haben, anerkannt worden. Wie Sie wissen, handelt es sich bei DMD um eine Muskelschwundkrankung, die durch einen Verlust des Proteins Dystrophin verursacht wird. Wie Sie wissen, handelt es sich bei den Patienten vor allen Dingen um Jungen, die von sehr frühem Alter an einen zunehmenden Funktionsverlust erleiden. Der Schweregrad ändert sich. Es ist so, dass es Schwierigkeiten gibt, vom Boden aufzustehen. Dann nimmt das Gehvermögen mehr und mehr ab. Dann gibt es auch Beeinträchtigungen der Kraft im Oberkörper, bis dann die Lungenfunktion eingeschränkt ist und Beatmung erfolgen muss. Letztlich führt diese Krankheit zum Tod. Es ist also ganz wichtig, die Rolle des Dystrophin-Proteins zu verstehen. Es reagiert im Grunde genommen wie beim Auto die Stoßdämpfer. Wenn sich die Muskeln zusammenziehen, dann wirkt sehr viel Energie auf diese Muskeln. Es ist das Dystrophin, das dafür sorgt, dass sich die Muskeln dann normal verhalten und nicht durch diese exzessive Energie falsch zusammenziehen. Wenn dieses Protein nicht vorhanden ist, dann gibt es sehr viel mehr muskuläre Verletzungen. Das ist auch der Grund, weshalb man dann Muskelschwund bei diesen Kindern feststellen kann. Das ist ganz wichtig, denn normalerweise würde man erwarten, dass, wenn man dieses

Protein ersetzt, es eine Stabilisierung und eine Verlangsamung der Krankheit gibt und dass ein gewisser Muskelaufbau wieder stattfindet. Wie Sie wissen, verwenden wir den 6MWT, also den 6-Minuten-Gehtest, als einen Indikator, was die Muskelsituation betrifft, was Lungen- und Herzfunktion betrifft. Das ist inzwischen ein Marker geworden, der etabliert ist und mit dem man auch einfach berechnen kann, wie lange es dauert, bis Gehverlust eintritt, Oberarmbeeinträchtigungen auftreten, bis es zur Beatmung kommt usw. Dieser Marker hat sich beim Krankheitsverlauf an sich und auch beim Vorherberechnen, wie sich der Verlauf weiter entwickeln wird, als sehr gut erwiesen. Ich sollte vielleicht noch hinzufügen, dass, obwohl wir die Erkrankung DMD schon sehr lange kennen, dieses Medikament das erste war, das zur Behandlung überhaupt zugelassen wurde.

Wir haben in dieser Studie nicht nur festgestellt, dass es sich um einen aktiven Wirkstoff handelt, sondern auch die natürliche Geschichte dieses Wirkstoffs. Das haben wir vor allen Dingen anhand des 6MWT feststellen können. Wir haben zum Beispiel festgestellt, dass bei Kindern im Alter von fünf bis sechs Jahren, die noch im Wachstum begriffen sind, sich die Gehfähigkeit verbessert und stabilisiert in einer Baseline von etwa 350 m oder mehr. Dann gibt es einen Gehfähigkeitsverlust, der langsam fortschreitet, bis die 6-Minuten-Gehfähigkeit bei gerade etwa 350 m liegt. Wir haben festgestellt, dass danach unterhalb dieses Wertes der Niedergang, die Verschlechterung sehr rapide fortschreitet. Also unterhalb von 350 m Gehentfernung spricht man von einem Rückgang von 100 m, und zwar in Abständen von jeweils etwa 48 Wochen. Es war das erste Mal in unserer Studie, dass diese Daten so vorhanden sind, obwohl es in der Zwischenzeit andere Studien entsprechend wiederholt haben. Wir haben also sehr viel aus dieser Studie lernen können, obwohl die Patientenpopulation, die wir untersucht haben, heterogen war. Trotzdem haben wir gesehen, dass es in der Gesamtpopulation, die untersucht wurde, einen größer als 30 m währenden Vorteil gegenüber der Placebogruppe gab. Statistisch relevant sind die Veränderungen in der Progressionsanalyse, der 10-prozentigen Verschlechterung.

Wir haben festgestellt, dass es natürlich eine große Debatte gab, auch was CHMP betraf. Es war die erste Studie dieser Art. Es gab natürlich auch sehr viele Post-hoc-Daten in der Analyse. Das war bei einer solchen ersten Studie auch nicht anders zu erwarten. Trotzdem haben wir festgestellt, dass sehr viele hinzugezogene unabhängige Fachleute auch der Ansicht waren, dass die Analyse wirklich klinisch und therapeutisch relevante Daten hervorgebracht hat. Wir haben, wenn man sich die Untergruppe derjenigen anschaut, die sich in der späteren Phase der Gehfähigkeit befinden, die also weniger als 250 m Gehdistanz zurücklegen konnten, festgestellt, dass es eine Verbesserung um 57 m gegenüber denjenigen gab, die in der Placebogruppe waren. Wir haben also mit der Zeitfunktionsanalyse und dem 6-Minuten-Gehtest plus der prädefinierten Analysemethode festgestellt, dass es in der Tat Signifikanz gibt, die in dieser Population nachzuweisen ist. Es ist daher auch nicht überraschend, wenn man sich die Progression des Krankheitsverlaufs betrachtet, dass es da eine Wechselwirkung zwischen den Gruppen gibt, die mehr als 350 m und weniger als 350 m haben. Die Ergebnisse sollten also bei beiden Gruppen durchaus gleich bewertet werden. Ich glaube, die klinische Relevanz ist in der Population, die weniger als 350 m Gehfähigkeit aufweist, eindeutig dokumentiert worden.

Ich glaube, dabei kann ich es belassen. Ich möchte nur noch einmal darauf hinweisen, dass mit der Kombination aus 6-Minuten-Gehtest plus Zeitfunktionstest plus multipolaren Endpunkten wir eigentlich eine große Zuversicht haben, dass wir die Wirksamkeit dieses Präparats wirklich nachgewiesen haben. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Peltz. – Wer macht weiter? – Herr Hofmann.

Herr Dr. Hofmann (PTC): Vielen Dank auch von meiner Seite an den G-BA, zur Nutzenbewertung von Ataluren Stellung nehmen zu können. Wir nehmen diese Gelegenheit natürlich sehr gerne wahr. Ich will kurz die wesentlichen Aspekte und Ergebnisse zusammenfassen, die sich aus den eingereichten Daten, auf der einen Seite dem Nutzendossier, Modul 4, aber auch aus den nachgereichten Daten in der schriftlichen Stellungnahme ergeben haben.

In der Nutzenbewertung wurden drei patientenrelevante Endpunkte positiv bewertet, und zwar war das zum einen der Endpunkt der versehentlichen Stürze. Hier sieht der Gemeinsame Bundesausschuss einen patientenrelevanten Zusatznutzen von Ataluren gegenüber Placebo. Der zweite Endpunkt war die Progressoranalyse. Hier geht es um die Krankheitsprogression. Die wurde mit einem Responsekriterium einer 10-prozentigen Verschlechterung im 6-Minuten-Gehtest gemessen, und zwar mittels zwei Methoden, einer Time-to-Event-Analyse und einer Responder-Analyse. Nachweisbar war in diesen beiden Analysen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ataluren. Das Response-Kriterium der 10-prozentigen Verschlechterung sieht der G-BA allerdings als nicht validiert. In Bezug auf die Sicherheit – das ist der dritte Endpunkt – wird Ataluren durch den Gemeinsamen Bundesausschuss eine sehr gute Verträglichkeit zugesprochen, die de facto mit der Verträglichkeit der Placebobehandlung vergleichbar ist. Ich denke, der pharmazeutische Unternehmer kann sich diesen Bewertungen auch anschließen.

Zentrales Thema aber in der Zulassung und offensichtlich auch hier während der Nutzenbewertung war die Auswertung des primären Endpunkts. Der war definiert als die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke über die gesamte Studiendauer in der pivotalen Phase-IIb-Studie. Die Studiendauer war 48 Wochen. Auf Endpunktebene konnte der Sponsor mit diesem Endpunkt sowohl einen statistisch signifikanten als auch einen klinisch relevanten Zusatznutzen demonstrieren. Für die Auswertung – Herr Peltz hat es schon erwähnt – wurden nach der Entblindung der Studiendaten zumindest zwei Änderungen durchgeführt. Die Intent-to-Treat-Population wurde aufgrund der Verletzung eines Patienten verändert. Das war eine Verletzung vor der Messung des Baselinewerts. Die wurde durch einen Wert ersetzt, der zuvor im Screening erhoben wurde, da der Baselinewert signifikant verzerrt war. Zum Zweiten wurde die Analysemethode, eine ANCOVA-Analyse, durch Einschluss eines zusätzlichen Interaktionsterms angepasst. Diese Änderungen – Herr Peltz hat es schon erwähnt – waren mit der CHMP abgesprochen und waren de facto auch die Grundlage für die Orphan-Zulassung von Ataluren. Die CHMP hat diese Änderungen als wissenschaftlich begründbar und auch wissenschaftlich vertretbar angesehen sowohl für die korrigierte ITT-Population als auch für die Anpassung des statistischen Auswertungsmodells. Die Begründung war ganz klar, dass das angepasste Modell die beobachteten Daten besser beschreiben konnte als das prädefinierte Modell, also weniger Verzerrungspotenzial in der Abschätzung der Effektgröße mit dem Post-hoc-Modell vorhanden ist.

Wir haben die Nutzenbewertung klar diesbezüglich mit sehr großem Interesse verfolgt, was die Kommentare zu der Auswertung des primären Endpunkts betrifft. Die zulassungsbegründende Auswertung des primären Endpunkts sieht der G-BA offensichtlich als nicht verwertbar an. Unser Verständnis ist, dass sie in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden soll. Hier haben wir tatsächlich ein Verständnisproblem. Dies ist eine Entscheidungsfindung, die einer Entscheidungsfindung einer Zulassungsbehörde entspricht, in diesem Fall aber mit umgekehrtem Vorzeichen. Unsere Auffassung ist, dass dies nicht Aufgabe der evidenzbasierten Medizin sein kann. Vielmehr sollte nach den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin das Verzerrungspotenzial der beiden Methoden verglichen werden, also der Post-hoc-Methode und der prädefinierten Methode.

Der Sponsor hat nun in Antwort auf die vorgebrachten Bedenken, was die Analysemethode betrifft, in der schriftlichen Stellungnahme trotzdem noch einmal Auswertungen nachgereicht, und zwar mit der prädefinierten Analysemethode, so wie sie sich im Studienprotokoll findet. Ich will mich hier nur auf

die Auswertung des Timed-Function-Tests konzentrieren, nämlich des Treppensteigttests. Warum? Der historische Verlauf zeigt für den Treppensteigttest, dass dieser Test wie der 6-Minuten-Gehtest ein sehr guter prädiktiver Marker für den Verlust der Gehfähigkeit ist. Mit der Anwendung des prädefinierten Modells zeigt sich nun im Treppensteigttest eine statistisch signifikante Überlegenheit für Ataluren im Vergleich zu Placebo. Wir konnten aber auch eine statistisch signifikante Interaktion zwischen zwei Subgruppen in dieser Auswertung feststellen, nämlich einer Subgruppe von Patienten, die mit Baselinewerten unter 350 m starten, versus einer Subgruppe, die mit Baselinewerten über 350 m starten. Der Therapieeffekt in der Gruppe der Patienten mit weniger als 350 m Gehstrecke kann als klinisch relevant eingestuft werden. Wir konnten dies unter der Verwendung der Effektgröße Hedges'g zeigen.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass der Sponsor sowohl für den Treppensteigttest als auch für die 6-Minuten-Gehstrecke nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin einen klinisch relevanten Zusatznutzen nachgewiesen hat. Beide Endpunktparameter beschreiben die schwere Symptomatik der Duchenne-Dystrophie. Der Zusatznutzen ist daher als beträchtlich einzustufen. Zumindest was die 6-Minuten-Gehstrecke betrifft, scheint der G-BA anderer Auffassung zu sein als der Sponsor. Aber ich bin sicher, wir werden uns dazu jetzt noch näher austauschen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hofmann. – Ich schaue in die Runde. Fragen? – Bitte schön, Herr Dr. Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Erst einmal eine ganz allgemeine Frage. Ich bin zwar Arzt, aber Allgemeinmediziner, und das Studium ist auch schon eine Weile her. Eine Grundfrage würde mich interessieren. 13 Prozent der Duchenne-Patienten haben diese spezielle Mutation. Die Frage geht an Herrn Peltz. Sind die Patienten schwerer krank oder leichter krank als die übrigen 87 Prozent? Die zweite Frage wäre: Wenn das Therapieprinzip, das hier beschrieben wurde, zu 100 Prozent wirken würde, würden die dann mehr oder weniger gesund werden oder zumindest keinerlei Progression ihrer Krankheit mehr haben? Dies würde ich als Grundlage gern verstehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Peltz, bitte.

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsektivübersetzung): In diesem Fall geht es um die 13 Prozent der Patienten, von denen wir gesprochen haben. Die Frage hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung, die Sie gestellt haben, ist tatsächlich eine sehr gute Frage. Bei den dystrophiebezogenen Erkrankungen, bei der Duchenne-Muskeldystrophie, ist es so, dass nicht sehr viele Punktmutationen vorkommen. Die häufigsten Mutationen, die bei diesen Erkrankungen vorkommen, sind sogenannte Deletionen oder Duplikationen bestimmter Genabschnitte. Das führt zu einer sogenannten Frameshift-Mutation, die letztlich in einen Verlust der zu generierenden Proteine mündet. Das heißt, im Falle einer solchen Nonsense-Mutation, einer DMD-Erkrankung, entspricht der Krankheitsverlauf mehr oder weniger dem der allgemeinen Patientenpopulation.

Jetzt zu Ihrer zweiten Frage. Es ist tatsächlich eine sehr gute Frage hinsichtlich dessen, was dort als therapeutischer Erfolg zu erwarten ist. Es ist tatsächlich noch nie gelungen, dass das Dystrophin in der Form hätte ersetzt werden können oder hätte bestimmt werden können, in welchem Maße Dystrophin wie ersetzt werden müsste, damit ein tatsächlicher Krankheitsverlauf gestoppt werden könnte. In unseren präklinischen Tierversuchen haben wir festgestellt, dass zwischen 5 und 15 Prozent der Dystrophinproduktion wieder aufgenommen wird. Wir konnten allerdings feststellen, dass allein durch die Produktion einer solchen Menge an Dystrophin die unnatürlichen Muskelkontraktionen und damit auch die Verletzungen und mithin auch Stürze deutlich verringert werden konnten.

Hinsichtlich dessen, was wir zu erwarten haben, möchte ich erst einmal sagen, dass der Hauptverlust der Muskulatur und der Muskelbetätigungsfähigkeit bei Kindern schon in sehr frühem Alter einsetzt. Im Alter von bis zu sieben Jahren ist ein Muskelschwund schon von bis zu 60 bis 70 Prozent zu beobachten. Man würde also erst einmal erwarten, dass, wenn Dystrophin produziert werden kann, es zu einer Stabilisierung käme bzw. dass die Kinder im langfristigen Verlauf vielleicht sogar kräftiger würden. Man dürfte also auf klinischer Ebene erwarten, dass eine Intervention zu einem möglichst frühen Zeitpunkt deutlich günstiger ist, weil man dann einen geringeren Muskelschwund und einen längeren Erhalt der Muskelfähigkeiten erwarten könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Das war hinreichend und erschöpfend. – Herr van Poppel, bitte.

Herr van Poppel: Ich habe eine Frage bezüglich der untersuchten Patientenpopulation. Ataluren ist nicht zugelassen für die Behandlung von Patienten mit Becker-Muskeldystrophie. In der pivotalen Zulassungsstudie, der Studie 007, sind sowohl Patienten mit DMD als auch Patienten mit BMD enthalten. Wie ist sichergestellt, dass die Studienergebnisse nicht durch eine Ungleichverteilung der BMD- und DMD-Anteile in den unterschiedlichen Studienarmen beeinflusst sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Wieder Herr Peltz.

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsektivübersetzung): Erst einmal vielen Dank für die gute Frage. Ich glaube, es ist wichtig, im Kopf zu behalten, dass es zwischen DMD und BMD so etwas wie ein Kontinuum hinsichtlich der Schwere der Erkrankung gibt, also vom schwerwiegenderen zum weniger schwerwiegenden Verlauf. Wenn wir uns einmal die Inklusionskriterien anschauen, die verwendet worden sind, wenn wir als Inklusionskriterium zum Beispiel eine Diagnosestellung beim Alter von neun Jahren verwendet hätten, hätten wir dann eine deutliche Verringerung der Anzahl an Patienten mit BMD zu erwarten gehabt. Trotzdem haben wir verschiedene und multiple Analysen durchgeführt, haben uns beispielsweise Gruppen mit einer höheren Gehstrecken-Performance angeschaut bzw. haben auch Teilpopulationen wieder herausgenommen, welche der älteren Altersgruppe angehört haben, und haben dann für uns aber festgestellt, dass die Ergebnisse für uns trotzdem aussagekräftig sind und wir sehr zuversichtlich sind, dass auch der kleine Teil an BMD-Patienten nicht zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen würde. Wie ich schon gesagt habe, haben wir aus klinischer Entwicklungsperspektive ganz besonderes Augenmerk auf die Patientengruppe mit einer Gehperformance von unter 350 m gerichtet und haben dann für uns die Effekte hauptsächlich daran festgemacht. Wir haben natürlich auch berücksichtigt, dass die BMD-Population, also Patienten mit Becker-Muskeldystrophie, hier wohl zu stabileren Ergebnissen führen würde, dass das in der klinischen Beurteilung also nicht unbedingt hilfreich wäre. Aber insgesamt haben wir eine BMD-Population von weniger als 10 Prozent und sind sehr zuversichtlich und glauben nicht, dass die Signifikanz der von uns gezeigten Ergebnisse dadurch in irgendeiner Form beeinträchtigt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr van Poppel?

Herr van Poppel: Es ist also angeblich ein geringer Anteil der Patienten, die als BMD-Patienten diagnostiziert worden sind. Ist die Verteilung über die Studienarme in der Studie 007 gleich, ist also in beiden aktiven Armen als auch im Komparatorarm dieser Anteil vergleichbar?

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsektivübersetzung): Wir haben tatsächlich dafür Sorge getragen, dass eine gleichmäßige Stratifizierung erfolgt ist, das heißt, Patienten oberhalb bzw. unterhalb des Alters von neun Jahren, aber auch entlang der Werte der 350-Meter-Gehperformance bzw. Patienten, die

darunterliegen, in beide aktive Arme gleichmäßig verteilt worden sind, auch in den Komparatorarm. Wir sind also sehr zuversichtlich, dass es hier eine gleichmäßige Verteilung der Patienten in alle Studienarme gab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich habe eine Frage zur Dosis-Wirkung-Beziehung. Die EMA war von der Robustheit der Daten insgesamt nicht besonders begeistert. Das bezieht sich sowohl auf die fehlende Stützung des primären Endpunkts und der Ergebnisse durch sekundäre Endpunkte, aber auch was die Dosis-Wirkung-Beziehung angeht. Ich habe es nicht verstanden, warum es diese Bell-shaped-Curve der Dosis-Wirkung-Beziehung geben soll. Die Grafiken aus einigen präklinischen Studien, die ich gesehen habe, zeigen zwar eine Bell Shape, aber die Bell ist sehr flach. Man sieht also fast keinen Unterschied zwischen dem Peak und den Randbereichen der Bell. Wir haben bei den klinischen Ergebnissen aber schon einen von Ihnen beanspruchten erheblichen Unterschied. Sie haben Ergebnisse in der Gruppe mit der hohen Dosis, die auf Placeboniveau liegen und davon wirklich gar nicht unterschieden sind. Bei der niedrigeren Dosis haben Sie aber einen Ihrer Meinung nach relevanten Effekt. Habe ich es missverstanden, dass die Bell Shape aus den präklinischen Daten eigentlich noch sehr viel steiler ist, als es mir in dem erschienen ist, was ich gelesen habe? Wenn das nicht so ist, wie erklären Sie dann den großen klinischen Unterschied zwischen den Dosisgruppen und der dann doch flachen Kurve in den präklinischen Daten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Peltz, bitte.

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsektivübersetzung): Wir haben wirklich ausführliche Arbeiten darauf verwendet, erst einmal zu verstehen, weshalb es zu dieser glockenförmigen Responsekurve kommen konnte. Wir haben für uns die glockenförmige Dosis-Response-Kurve erklären können bzw. haben versucht sie zu erklären, indem wir menschliche Myotuben verwendet haben, und zwar 35 verschiedene Vorgänge an der Zahl. Wir haben das auch mit Myotuben von Mäusen demonstriert. Wir haben es auch mit einem Zebrafischmodell, das auf muskuläre Dystrophie ausgerichtet ist, demonstriert. Wir haben es auch durch unabhängige Experten verifizieren lassen. Wir haben es mit dem Hurler-Maus-Modell demonstriert, und wir haben es auch in anderen Modellen noch nachgebildet. Diese glockenförmige Responsekurve kommt tatsächlich dadurch zustande, dass aufgrund einer höheren Dosierung eine geringere medizinische Wirksamkeit festgestellt wurde. Das ist eigentlich nicht typisch. Es gibt andere Wirkstoffe, sogenannte Aminoglykoside, die tatsächlich auch ribosomal aktiv sind wie Translarna. Die Wirkstoffe, die ich gerade erwähnt habe, sind eigentlich antibiotisch wirksam, aber sie verursachen in dem Kontext, in dem wir darüber sprechen, auch ein ribosomales Durchlesen. Das heißt, die ribosomale RNA wird dann entsprechend vollständig durchgelesen, sodass eine Proteinsynthese erfolgen kann. Ich glaube, letztlich waren auch die Regulationsbehörden mit den Ergebnissen aus der präklinischen Perspektive durchaus zufrieden und haben diese so akzeptiert.

Wir konnten uns als wichtigen Zusatzpunkt allerdings auch noch einmal die Exposition hinsichtlich der Response anschauen und haben uns wegbewegt von der Fragestellung der hohen oder niedrigen Dosierung. Es gab eben durch die Exposition in einem Bereich von 2 bis 19 mg pro kg Körpergewicht durchaus feststellbare, deutliche Vorzüge sowohl im 6-Minuten-Gehtest versus Placebo als auch in dem Funktionstest. Außerhalb dieses Wirkzusammenhangs konnte man feststellen, dass, wenn die Exposition entsprechend geringer war, es negative Auswirkungen sowohl auf die Funktionstests als auch auf den 6-Minuten-Gehtest hatte, und zwar auch immer im Vergleich zu Placebo. Es waren also diese Kombinationen aus den präklinischen Daten wie auch der nachgelagerten Analyse, dass wir dann zuversichtlich waren, dass es sich nicht nur um eine glockenförmige Responsekurve handelte,

sondern dass auch die von uns angegebene Dosierung von 40 mg eine wirksame ist. Wie gesagt, das ist basierend auf den präklinischen Daten und den Analysen, die wir durchgeführt haben. – Ist das ausreichend?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nicht ausreichend. Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Noch nicht ganz. – Ich habe immer noch nicht die Rationale verstanden, warum bei einer hohen Dosis eigentlich die Produktion wieder nachlässt. Es wäre für mich die ganz basale Frage, warum bei einer hohen Dosis oder einer hohen Exposition die Produktion nachlässt. So weit die Frage Nummer eins. Die zweite Frage – auf die sind Sie, glaube ich, noch nicht eingegangen –, war die Frage: Wie ausgeprägt ist die Bell Shape in den präklinischen Daten im Verhältnis zu den klinischen Daten? Ich habe ein paar Abbildungen im Kopf – ich habe nicht alles gelesen –, wo die Bell Shape für – ich weiß nicht genau, welches – ein biologisches Maß an Dystrophinproduktion als Outcome-Maß in den präklinischen Daten bei einer niedrigen Konzentration einen Wert von, sagen wir einmal, 5,0, bei einer mittleren Konzentration von 5,3 und einer hohen Konzentration wieder von 5,0 ergibt. Wie übersetzt sich das sozusagen in einen klinischen Effekt, der eine sehr viel größere Bell Shape anzeigt als diese präklinischen Daten? Vielleicht habe ich auch nicht alles gesehen. Da habe ich aber noch ein Verständnisproblem.

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsektivübersetzung): Das basiert alles letztendlich auf dem Verständnis, das wir davon haben, wie Ribosomen funktionieren, was sie sind, welche Aufgaben sie haben, und eben auch dem Zusammenspiel mit sogenannten Aminoglykosiden und ihrer Funktion. Erst einmal muss man sagen, dass es für diese Aminoglykoside mehrere Bindungsstellen hinsichtlich der Ribosomen gibt. Die Ribosomen an sich sind dafür zuständig, die sogenannte mRNA abzulesen. Insgesamt geht es hier um eine makromolekulare Struktur, die wir uns vorstellen müssen. Diese Makrostruktur besteht aus vierfacher ribosomaler mRNA und entsprechenden Proteinmolekülen.

Noch einmal zu dem Mechanismus, der den Ribosomen zugrunde liegt. Im Prinzip stellen die an der mRNA einen Startpunkt fest, an dem dann die Proteinsynthese beginnen soll. Das setzt, wenn man so möchte, den Rahmen. Diese mRNA besteht aus Codestücken, die jeweils in Dreiergruppen gruppiert sind. Insgesamt gibt es 64 verschiedene solcher Dreiergruppierungen. Das Ribosom ist dafür zuständig, diese Dreiergruppierungen entsprechend abzulesen. Bei diesem ribosomalen Ableseprozess wird dann auch festgestellt, ob die entsprechenden Dreiergruppierungen, die da bestehen, aufeinanderpassen oder nicht. Das ist so ähnlich wie bei einem Puzzle. Dafür gibt es ganz komplexe biologische Mechanismen, die im Hintergrund laufen. Da wird also überprüft, ob die entsprechende Gegengruppierung genau auf diese Dreiergruppierung passt oder nicht. Wenn es falsch ist, dann werden die entsprechenden Anteile einfach herausgeworfen, wenn man so möchte, die werden nicht zur Synthese herangezogen, und wenn es richtig ist, dann formt sich eine Peptidbindung. Für ein sogenanntes Stopcodon gibt es keine festgelegte natürliche Struktur innerhalb dieser Dreierkombination.

Was nun Translarna schafft, ist, dass es an einer solchen Bindungsstelle eine größere Durchlässigkeit schafft und damit ermöglicht, dass der gesamte mRNA-Strang korrekt abgelesen wird, was vorher nicht möglich gewesen wäre. Es gibt also zwei verschiedene Bindungsstellen bzw. Bindungsmöglichkeiten in einem solchen Verfahren. Es gibt welche mit hoher Bindungsaffinität und welche mit geringer Bindungsaffinität. Das sind antagonistisch wirkende Bindungspunkte, wenn man so möchte. Bei der Anbindung an eine solche hochaffine Bindungsstelle wird ein Durchlesen ermöglicht. Wenn allerdings gleichzeitig die andere, weniger affine Bindungsstelle mitbelegt wird, dann wird das sozusagen durch antagonistische Wirkweise wieder aufgehoben. Das ist eine rezeptorvermittelte Wirkweise.

se. Das Gleiche gilt auch für die Aminoglykoside, die schon erwähnt worden sind, die dann auch ein solches Durchlesen ermöglichen würden.

Bei unserer ursprünglichen Versuchsreihe, bei der wir die Dosis und die Exposition festlegen wollten, haben wir uns immer in diesem Bereich bewegt, den wir für wirksam erachtet haben, und wir waren auch sehr zuversichtlich, dass das genau den wirksamen Bereich abbildet. Die höhere Dosis wurde von uns letztlich nur wegen einer wirklich kurz vor Toresschluss geführten Diskussion mit der FDA, der amerikanischen Zulassungsbehörde, eingeschlossen. Wie Sie in den Versuchen zur zystischen Fibrose sehen können, so haben wir uns dort lediglich an die 40 mg pro kg Körpergewicht als Dosis gehalten und haben angenommen und auch bestätigt bekommen, dass das der wirksame Dosisbereich ist und dass eine Exposition, die sich in diesem Bereich befindet, letztlich auch zu signifikanten und klinischen Verbesserungen für den Patienten führt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, noch einmal eine Nachfrage.

Herr Dr. Eyding: Die Bell Shape habe ich jetzt verstanden. Vielen Dank für die Erklärung. Was ich aber auch verstanden habe, ist, dass Sie gesagt haben, dass die Bell Shape nicht besonders steil ist. Das wäre genau die Frage. Ich hätte dann eigentlich erwartet, um auszuschließen, dass die mittlere oder niedrige Dosis, die wir in der Studie haben, kein Zufallsbefund ist, dass wir irgendeine Art von Effekt auch bei der höheren Dosis sehen, wenn diese Dosis irgendwie im Wirkungsbereich ist. Genau das ist die Frage, die ich habe. Die Bell Shape, die wir präklinisch sehen, ist sehr viel schwächer ausgeprägt als die, die wir klinisch sehen. Da bleibt für mich immer noch die Frage bestehen: Wie robust ist eigentlich der Effekt, den wir in der Niedrigdosisgruppe in der einen einzigen Studie, die wir haben, sehen und der nicht von der klinischen Seite in den sekundären Endpunkten besonders gut unterstützt ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Peltz, bitte.

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsektivübersetzung): Weshalb wir so zuversichtlich waren, ist, dass wir, schon als wir angefangen haben, die Studie zu powern, uns sowohl den 6-Minuten-Gehtest als auch andere Variable natürlich sehr genau angeschaut haben, beispielsweise den 10-Meter-Lauftest, das heißt, da wurde dann schnell gerannt, bzw. den Treppensteige- und Treppenherabsteigetest. Alle diese funktionalen Tests, auch die Ergebnisse hinsichtlich der unbeabsichtigten Stürze, all das wies für uns in die richtige Richtung. Hinsichtlich der Robustheit der Studie: Wir haben eine sogenannte Monte-Carlo-Analyse durchgeführt, wir haben, wie gesagt, eben die Funktionstests, den 6-Minuten-Gehtest. All diese Ergebnisse haben in die richtige Richtung gezeigt, obwohl von vornherein eine relativ geringe Wahrscheinlichkeit bestand, dass das so zu erwarten gewesen wäre. Wenn man sich die anderen Studien einmal anschaut, die überhaupt zur Duchenne-Muskeldystrophie durchgeführt worden sind, dann sieht man, dass es tatsächlich ausschließlich bei uns in all diesen Bereichen – 6-Minuten-Gehtests, die verschiedenen Trends, die Funktionalität der Muskulatur – zu durchgängig positiven Ergebnissen geführt hat. Wir haben natürlich auch die Grenzbereiche entsprechend gewichtet und bewertet, damit wir hier eine Robustheit schaffen können. Aber tatsächlich tauchte das auch in der Diskussion mit dem CHMP auf. Dadurch, dass wir unsere Daten vorlegen konnten und den Prozess erläutern konnten, waren auch sie dann letztendlich zuversichtlich und überzeugt hinsichtlich der Robustheit der Studie. Dazu kommt natürlich auch das Sicherheitsprofil unseres Präparats, das dann noch ein Übriges zur positiven Bewertung getan hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Perleth, bitte.

Herr Dr. Perleth: Ich habe eine Detailnachfrage zu den Tabellen, die Sie zusätzlich übermittelt haben. Ich gehe davon aus, dass Sie jetzt nicht noch separat darauf eingehen wollten. In den Tabellen 3 und 4 stellen Sie die Analyse mit dem ursprünglich geplanten statistischen Auswertungsmodell dar, in der Tabelle 3 für die gesamte Gruppe und in Tabelle 4 dann für die Subgruppen, unterteilt nach Gehstrecke, und dasselbe dann noch einmal in den Tabellen 5 und 6 für den Test, vier Treppenstufen zu steigen. In der Unterzeile zu den Tabellen 3 und 5 ist für die gesamte Gruppe das ursprüngliche Auswertungsmodell beschrieben, aber in den Tabellen 4 und 6 für die Subgruppen sind die Parameter für das Post-hoc-Modell beschrieben. Meine Frage: Ist das ein redaktioneller Fehler, oder sind die Subgruppenanalysen hier tatsächlich mit dem Post-hoc-Auswertungsmodell dargestellt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hofmann.

Herr Dr. Hofmann (PTC): Diese Frage kann ich beantworten. Ganz klar, wir haben die Studiendaten, die in der schriftlichen Stellungnahme nachgereicht wurden, mit der MMRM-Methode gerechnet, wie sie im Studienprotokoll definiert ist. Das ist nicht sehr leicht zu finden. Der 6-Minuten-Gehtest zum Beispiel wurde als tertiärer Endpunkt definiert, im Studienprotokoll ist aber genau nachvollziehbar, wie der tertiäre Endpunkt ausgewertet wurde. Das ist die Methode, die auch bei der Berechnung der Tabellen verwendet wurde. Das ist auch für die Subgruppen so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Tertiärer Endpunkt habe ich auch noch nicht gehört, aber gut. – Aus meiner Sicht noch eine Frage an Professor Kirschner. Wir haben jetzt sehr viel über die Patientenrelevanz der gezeigten Veränderungen bei den betroffenen Patienten gehört. Wie sehen Sie das in Ihrer schriftlichen Stellungnahme? Haben Sie den in der Studie gezeigten Unterschied als patientenrelevant eingestuft? Sie haben die Veränderungen als statistisch signifikant und klinisch relevant bezeichnet. Vielleicht können Sie das an dieser Stelle zur Abrundung des Gesamtbildes kurz darstellen.

Herr Prof. Dr. Kirschner (Universitätsklinikum Freiburg): Ich halte es für relevant, wenn ein Medikament es schafft, quasi die Gehstrecke um, sagen wir einmal, 30 m länger über einen Behandlungszeitraum von einem Jahr zu halten. Dies nicht primär, weil 30 m weiter zu gehen, also 380 m statt 350 m im Alltag zu laufen, zunächst vielleicht nicht so relevant ist, aber wenn man bedenkt, dass die Muskeldystrophie Duchenne eine langsam progrediente Erkrankung ist und das Risiko, in den nächsten Jahren die Gehfähigkeit zu verlieren, zum Beispiel klar von der aktuellen Gehstrecke abhängt, das heißt, je geringer die Gehstrecke ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, das Gehen zu verlieren, wissen wir, dass der Gehverlust für die Patienten höchst relevant ist. Wir setzen bei der Erkrankung Kortison ein, um den Krankheitsverlauf etwas zu verzögern. Wir wissen auch hier, dass wir zwar kurzfristig nicht so überragende Ergebnisse sehen, aber es langfristig einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität hat, weil die Patienten unter Kortisontherapie zwei Jahre länger laufen können, später in den Rollstuhl kommen, deshalb später oder gar nicht eine Skoliose bekommen. Es ist ein Effekt, der über mehrere Jahre anhält. Das ist der Hauptgrund, warum ich es für sehr relevant halte. Wenn ich 30 m pro Jahr über einen längeren Therapiezeitraum hochrechne, so hat es, glaube ich, viele Konsequenzen, die für den Alltag der Betroffenen sehr relevant sind. Es gibt gute Studien, dass zum Beispiel der Erhalt der Gehfähigkeit für ein Jahr höchst relevant ist und die Patienten dafür viele Kortisonnebenwirkungen – Übergewicht, Kleinwuchs usw. – in Kauf nehmen, weil sie sagen: Wenn ich ein Jahr länger laufen kann, und wenn es nur im häuslichen Umfeld ist, und nicht den Rollstuhl brauche, ist es sehr viel wert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Jetzt noch eine Frage zur Langzeitsicherheit. Sie haben nur eine Einjahresstudie. Wenn ich den Wirkmechanismus jetzt richtig verstanden habe, wird einfach nur die Zuverlässigkeit der Translation herabgesetzt, so dass Nonsense-Mutationen durchgelesen werden. Das gilt vermutlich nicht nur für das Dystrophien-Gen, sondern für alle Gene, die Nonsense-Mutationen enthalten. Ist das richtig?

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsektivübersetzung): Das ist ein sehr guter Punkt, den Sie ansprechen. Bei einer Mutation ist es interessanterweise so, dass die Zelle sehr wohl fähig ist, zwischen Stopcodon und anderen Codons zu unterscheiden. Wir haben uns dieses Prinzip und das Verständnis, das wir uns über dieses Prinzip entwickelt haben, zunutze gemacht, wenn es um das Durchlesen von diesen Mutationen bei Stopcodons zum Beispiel geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Müller: Als Nachfrage dazu: Welche Langzeitdaten jetzt über diese Studien mit den Einjahresdaten hinaus liegen denn inzwischen vor?

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsektivübersetzung): Wir haben unsere Studie ursprünglich 2010 beendet. Wir haben aber jetzt wieder mehrere männliche Kinder auf diese Behandlung gesetzt. Vor allen Dingen haben wir sicherheitsrelevante Daten für die Behandlung mit diesem Präparat. Wir haben auch einige, die die Wirksamkeit betreffen. In erster Linie geht es im Moment aber um die Sicherheit. Da haben wir ein ganz exzellentes Sicherheitsprofil erkannt. Bei sehr vielen Kindern, die im Moment dabei sind, gibt es bereits eine Einnahme von Translarna, die über vier Jahre andauert, ohne dass wir ein erhebliches Maß an unerwünschten Ereignissen hätten feststellen können. Das bedeutet, dass das Sicherheitsprofil wirklich ein ausgezeichnetes ist. Im Moment sprechen wir von etwa 750 Patienten, die auf Translarna gesetzt wurden. Ich kann nur sagen, dass das jetzige Sicherheitsprofil ein wirklich sehr gutes ist. Wir sind im Moment dabei, ein Register zu erstellen, also der Patienten, die das Medikament nehmen, sodass wir auch in der Zukunft entsprechende Langzeitdaten haben werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Perleth, bitte.

Herr Dr. Perleth: Ich habe eine Frage zur Stellungnahme von Herrn Professor Kirschner. Sie haben in Ihrer Stellungnahme auf sogenannte Schlüsselphasen im Krankheitsverlauf hingewiesen. Ich nehme an, Sie meinen damit das Rollstuhlpflichtigwerden und möglicherweise später Beatmungspflichtigwerden usw. Meine Frage ist: Zeichnet sich vor dem Hintergrund zunehmend verfügbarer Langzeitdaten zum Verlauf der Erkrankung, der Bedeutung der Gehstrecke usw. so etwas wie eine international konsentiertere Krankheitsphasen- oder Krankheitsstufeneinteilung ab, die möglicherweise auch für zukünftige Studien relevant werden könnte?

Herr Prof. Dr. Kirschner (Universitätsklinikum Freiburg): Das ist ein guter Punkt. Es ist so, dass in den Therapieempfehlungen, die international publiziert sind, fünf Phasen der Krankheit unterschieden werden: die präsymptomatische Phase, die frühe Gehfähigkeit, die späte Gehfähigkeit, die frühe Nichtgehfähigkeit und die späte Nichtgehfähigkeit. Die werden im klinischen Alltag benutzt, um entsprechende therapeutische Maßnahmen zu empfehlen und Empfehlungen herauszugeben. Was sich bei dieser Studie, also der ersten Studie von der Firma PTC, aber auch in anderen Studien gezeigt hat, ist, dass die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest zunächst noch etwas ansteigt und dann quasi abnimmt. Wenn die Gehstrecke einmal unter 350 m ist, nimmt sie sehr deutlich ab. In dieser Studie hatte sich in dieser Gruppe der deutlichste Effekt gezeigt, was eventuell dadurch zu erklären ist, dass da

einfach die meisten Veränderungen da sind, während vorher die Krankheit relativ stabil ist, was den 6-Minuten-Gehtest betrifft. Es ist tatsächlich so, dass jetzt Studien auch mit anderen Medikamenten dazu übergehen, die Einschlusskriterien noch besser zu definieren und zum Beispiel nur Patienten über sieben Jahren einschließen, die nur noch eine Gehstrecke von unter 350 m oder über 350 m, je nach Studienziel, haben. Die Ergebnisse dieser Studie, aber auch andere Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf, die in letzter Zeit publiziert wurden, haben dazu geführt, dass man Einschlusskriterien enger und genauer definiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich habe im EPAR gesehen, dass es noch eine andere Phase-III-Studie gibt, die läuft. Wann ist mit deren Abschluss zu rechnen?

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsektivübersetzung): Bei dieser Studie handelt es sich in der Tat um eine Phase-III-Studie. Sie ist Teil des Zulassungsprozesses. Die Einschlusskriterien und der Einschluss der Patienten – der letzte Patient wurde in diesem Jahr eingeschlossen – sind abgeschlossen, so dass wir die Ergebnisse Ende des Jahres werden vorlegen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. LangHeinrich.

Herr Dr. LangHeinrich: Ich habe eine generelle Frage. Wie alt waren die Kinder durchschnittlich bei Behandlungsbeginn? Wäre theoretisch eine höhere Effektivität, eine bessere Wirksamkeit möglich, wenn man früher behandeln würde?

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsektivübersetzung): Hier gibt es zwei Punkte zu berücksichtigen. Ich fange mit der Beantwortung an und werde dann weitergeben. Zunächst einmal geht es um die Entwicklung an sich, und dann geht es um die Therapie als solche. Was die klinische Entwicklung betrifft, so gibt es zunächst einmal ein großes Delta in den Patientenpopulationen. Da möchte man sich natürlich bei der Patientengruppe befinden, die auch die größte Verschlechterung in diesem bestimmten Stadium aufzuweisen hat. Was die Behandlung betrifft, so ist es natürlich immer im Interesse desjenigen, der die Behandlung vornimmt, dass man ein Kind so früh wie nur möglich behandelt, um eine Stabilisierung zu erreichen, sogar eine Verbesserung, zumindest zu verhindern, dass es eine Verschlechterung gibt, die man eventuell auch aufhalten könnte. Aber das ist vom reinen Behandlungsstandpunkt aus gesehen. – Ich werde die Beantwortung jetzt an meinen Kollegen weitergeben.

Herr Dr. Hofmann (PTC): Um Ihre erste Frage zu beantworten: Das mittlere Alter in der Studie lag bei knapp über acht Jahren. Der Kompromiss ist natürlich – Herr Peltz hat es erwähnt –, so früh wie möglich zu behandeln und einen großen Therapieeffekt zu messen, den man erst später messen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kirschner, eine Ergänzung.

Herr Prof. Dr. Kirschner (Universitätsklinikum Freiburg): Vielleicht noch einmal zur Erklärung. Unser Verständnis der Erkrankung ist eigentlich, dass der Abbau oder der Untergang der Muskulatur ein relativ kontinuierlicher Prozess ist, der schon im Kleinkindalter anfängt. Klinisch wirkt sich das aber bei der Gehfähigkeit aus, die wir messen, vor allen Dingen in der späten Phase der Gehfähigkeit. Das heißt, da kann man bei Outcome-Messungen wie dem 6-Minuten-Gehtest am besten eine Wirkung sehen. Aber wenn das Medikament tatsächlich eine verbesserte Dystrophinexposition bringt, dann ist logischerweise der Therapiebeginn so früh wie möglich sinnvoll. Aber bei Kindern unter fünf

Jahren haben wir aufgrund der eingeschränkten Compliance keine Zielkriterien, um zuverlässig die motorische Funktion messen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja klar, das ist das Problem. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht zusammenfassend einige Worte zum Verlauf der heutigen Anhörung zu sagen. Ich glaube, wir haben die Fragestellungen, die am Anfang thematisiert worden sind, besprochen. Zur Kostenberechnung, zum Untergewicht müssen wir so schauen. Das müsste so gehen. Dazu brauchen wir keine Stellungnahme mehr. Jetzt haben Sie die Gelegenheit zur Zusammenfassung aus Ihrer Sicht. Dann würden wir das in unsere Entscheidung einzubeziehen haben, was heute hier erörtert worden ist. Wer macht das? – Herr Peltz. Wir hatten es nicht anders erwartet. Sie identifizieren sich mit Ihrem Wirkstoff, das merkt man.

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsektivübersetzung): Zunächst einmal möchte ich Ihnen herzlich danken für Ihre Aufmerksamkeit am heutigen Tag. Das schätzen wir wirklich sehr. Ich glaube, es ist einfach immer so, wenn man den ersten Schritt in eine neue Therapie unternimmt, dass man dann zunächst einmal ein Verständnis dessen entwickeln muss, worum es geht. Es ist so, dass wir hier wirklich etwas erreicht haben – es war für uns auch ein Privileg, eine Chance, Ihnen das mitzuteilen –, was innovativ ist. Wir haben eine neue chemische Einheit, wir haben einen neuen Wirkmechanismus, wir haben einen neuen Therapiebereich. Es ist etwas, das von jedem Standpunkt aus gesehen, vom regulatorischen ebenso wie von allen anderen, von der Aktivierung, die davon ausgehen kann, einfach etwas ist, das wir unbedingt auch den Patienten angedeihen lassen möchten. Es ist einfach so, dass wir – das müssen Sie einfach wissen – hier einen 18-monatigen Prozess durchlaufen haben, in dem wir mit den unterschiedlichen Regulierungsbehörden genau gesprochen haben, um auch ein Verständnis seitens der Regulierungsbehörden bezüglich der Krankheit, der Outcome-Messungen und der Ergebnisse unserer Studie zu erreichen, um zu sehen, dass wir etwas haben, das robust, das belastbar ist, dass alle die Chance hatten, sich die Daten anzuschauen und die Daten auch zu verstehen, und dass wir mit unseren multiplen Endpunkten etwas haben, das wirklich belastbare Ergebnisse ergibt. Wir hoffen, dass die Vertreter der Regulierungsbehörden sich inzwischen wohl damit fühlen. Wir hoffen, dass Sie dies auch tun. – Damit möchten wir Ihnen nur noch für Ihre Zeit danken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für Ihre Teilnahme. Es war, glaube ich, für alle Beteiligten sehr spannend. Wir werden das, was vorgetragen worden ist, was auf die Fragen gesagt worden ist, sicherlich noch zu würdigen haben und werden dann unsere Bewertung zu vollziehen haben. Danke, dass Sie da waren, danke, dass Sie uns auch die Fragen beantwortet haben, die wir gestellt haben. Ich kann an dieser Stelle die Anhörung dann mit Dank an alle Beteiligten beenden.

Schluss der Anhörung: 15.52 Uhr